

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 10 月 21 日 (21.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/090093 A1

(51) 国際特許分類: C12M 3/00, H02J 9/00  
(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005057  
(22) 国際出願日: 2004 年 4 月 8 日 (08.04.2004)  
(25) 国際出願の言語: 日本語  
(26) 国際公開の言語: 日本語  
(30) 優先権データ:  
特願2003-105316 2003 年 4 月 9 日 (09.04.2003) JP  
特願2003-154735 2003 年 5 月 30 日 (30.05.2003) JP  
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): オリンパス株式会社 (OLYMPUS CORPORATION) [JP/JP];  
〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷 2 丁目 4 3 番 2 号

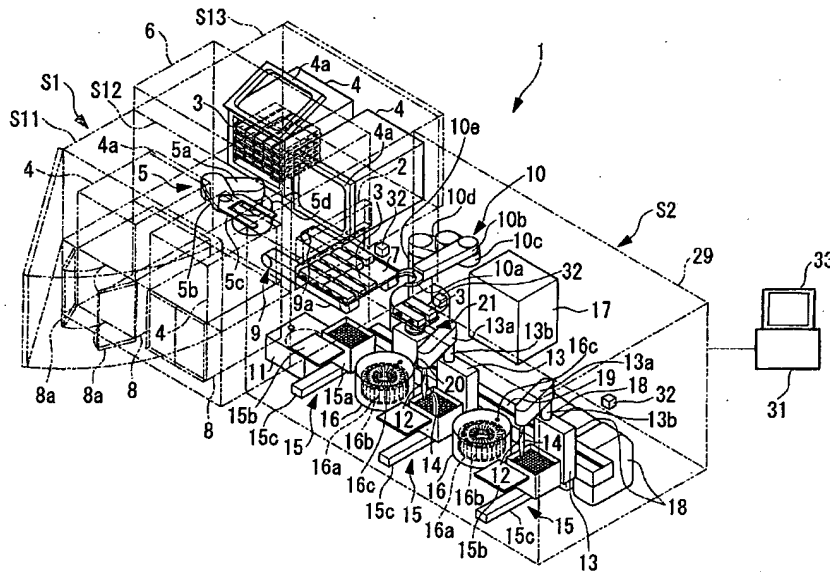
Tokyo (JP). 中村 賢史 (NAKAMURA, Kenji) [JP/JP]; 〒1920045 東京都八王子市大和田町 5-19-10 オリンパス第 3 大和田寮 419 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 日比野 浩樹 (HIBINO, Hiroki) [JP/JP]; 〒1930811 東京都八王子市上巻分方町 767-88 Tokyo (JP). 福田 宏 (FUKUDA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1910053 東京都日野市豊田 2-29-1-802 Tokyo (JP). 沼田 公延 (NUMATA, Kiminobu) [JP/JP]; 〒1920045 東京都八王子市大和田町 4-24 アーバンヒルズ大和田 305 Tokyo (JP). 町田 博之 (MACHIDA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒1920916 東京都八王子市みなみ野 3-18-15-101 Tokyo (JP). 木下 智之 (KINOSHITA, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒1920023 東京都八王子市久保山町 1-39-2 1-206 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: CULTURE TREATING DEVICE AND AUTOMATIC CULTURE TREATING DEVICE

(54) 発明の名称: 培養処理装置および自動培養装置



(57) Abstract: A culture treating device and an automatic culture treating device capable of rapidly and accurately coping with a trouble wherein the state of a space for applying a specified treatment to cells stored in an automatic culture treating device container such as a culturing container is varied. The culture treating device comprises a treatment part applying the specified treatment to the cells stored in the openable automatic culture treating device container in a space demarcated from the outside, a detection part detecting a specified state in the space in or near the space, and a control part controlling the treatment part to close the container when the detection part detects the specified state with the container opened.

(57) 要約: 培養容器等の自動培養装置用容器内に収容された細胞に対して所定の処理を行う空間の状態が変化しても、迅速かつ的確に対処できる培養処理装置および自動培養装置を提供する。培養処理装置は、外部から区画された空間内において

[続葉有]



(74) 代理人: 上田 邦生, 外(UEDA, Kunio et al.); 〒2200012  
神奈川県横浜市西区みなとみらい 3-3-1 三菱  
重工横浜ビル 2 4 F Kanagawa (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が  
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

て、開閉可能な自動培養装置用容器内に収容された細胞に対し所定の処理を施す処理部と；前記空間内または前記  
空間近傍に、該空間内の所定の状態を検出する検出部と；前記容器が開放されている状態で、前記検出部が前記所  
定の状態を検出した場合に、前記容器を閉鎖するよう前記処理部を制御する制御部とを備える。

## 明 細 書

## 培養処理装置および自動培養装置

## 5 技術分野

この発明は、生体外での細胞培養を自動的に行う自動培養装置に関する。

## 背景技術

生体外において細胞を培養し組織を再構築することにより、培養組織等価物を  
10 治療に利用する再生医療が注目を集めている。このような細胞を培養する従来の  
自動培養装置としては、複数の培養容器を収納可能な固定式の収納棚（スタッ  
カ）及び該培養容器を搬送する水平・昇降・回転移動可能な搬送手段とを備えた  
インキュベータと、培地注入ニードル及び培地排出ニードルを備えた培地交換ロ  
ボットと、これらを総合的に制御する管理コンピュータとを備えたものが知られ  
15 ている（例えば、特開 2002-262856 号公報（図 1 等）参照。）。

この自動培養装置においては、搬送ロボットにより培養容器をインキュベータ  
から外部に取り出した後に、リッドオープンロボットにより培養容器の蓋を外  
し、培地交換ロボットにより培養容器内の培地の排出および注入を行うようにな  
っている。そして、培地交換終了後には、再度リッドオープンロボットにより培  
20 養容器の蓋が被せられ、培養容器が搬送ロボットによりインキュベータ内のスタ  
ッカに收容されるようになっている。この自動培養装置の作動は、管理コンピュ  
ータにより自動的に行われると共に、スケジュール管理がされている。

上記特開 2002-262856 号公報に記載された自動培養装置において  
は、培養容器を収納しているスタッカ内は、温度、湿度および二酸化炭素濃度等  
25 の培養条件が一定に保たれるように管理されている。しかし、培養容器の蓋を外  
したり、開放された状態の培養容器に対して培地交換等の種々の処理を行ったり  
する空間は、スタッカ外部に配されている。培養容器内の細胞に対して処理が行  
われる空間には、ロボットや搬送コンベア等の種々の機械装置が配置されてい  
る。

したがって、この空間内は、塵埃が浮遊し易い環境となっており、何らかの手段によって、浮遊する塵埃を低減することが必要であり、対処しない場合には、培養容器の蓋を外した際に培養容器内に塵埃等が混入する不都合が考えられる。

通常、このように清浄度が必要とされる空間は、フィルタ等の空気清浄装置を  
5 設置したクリーンルーム内に形成される。

しかしながら、このようなクリーンルーム内において培養容器に対する種々の処理を行う場合においても、クリーンルームの扉が開放されるなどの何らかの原因によって、空気清浄装置の浄化能力を超えて、クリーンルーム内に浮遊する塵埃が増大する場合には、培養容器内への塵埃の混入を回避できないという問題が  
10 ある。

また、上記特開 2002-262856 号公報記載の自動培養装置では、停電等により電源が遮断した際に、停電時に電力を供給する補助電源や停電時用回路等を備えていないので管理コンピュータを始めとして各作動が停止してしまう。そのため、例えば、スタッカから培養容器を搬送手段により取り出し、培地交換  
15 ロボットにより培地を交換しているときに電源が遮断した場合、電源が復旧するまでの間、培養容器がそのままの状態では放置された状態となってしまう。よって、放置されないように作業者が、逐次監視しなければならなかった。

#### 発明の開示

20 この発明は上述した事情に鑑みてなされたものであって、培養容器等の自動培養装置用容器内に收容された細胞に対して所定の処理を行う空間の状態が変化しても、迅速かつ的確に対処できる培養処理装置および自動培養装置を提供することを目的としている。

特にこの発明は、培養容器等の自動培養装置用容器内への塵埃等の混入を十分  
25 に低減可能な培養処理装置および自動培養装置を提供することを目的としている。

さらにこの発明は、停電等により電源が遮断した場合においても、作業者が逐次監視しなくとも良い培養処理装置および自動培養装置を提供することを目的としている。

本発明の第 1 の態様は、外部から区画された空間内において、開閉可能な自動培養装置用容器内に收容された細胞に対し所定の処理を施す処理部と、

前記空間内または前記空間近傍に、該空間内の所定の状態を検出する検出部と、

- 5     該検出部が前記所定の状態を検出した場合に、前記空間内における前記容器の開放を禁止するよう前記処理部を制御する制御部とを備える培養処理装置である。

本発明の第 2 の態様は、外部から区画された空間内において、開閉可能な自動培養装置用容器内に收容された細胞に対し所定の処理を施す処理部と、

- 10    前記空間内または前記空間近傍に、該空間内の所定の状態を検出する検出部と、

前記容器が開放されている状態で、前記検出部が前記所定の状態を検出した場合に、前記容器を閉鎖するよう前記処理部を制御する制御部とを備える培養処理装置である。

- 15    上記第 1 または第 2 の態様において、前記検出部は、前記空間内の清浄度が所定の清浄度を満たしていないことを検出する清浄度センサとすることができる。

- 前記第 1 の態様において前記検出部として清浄度センサを採用した場合、処理部の作動により自動培養装置用容器内の細胞に対して所定の処理が行われる間に、清浄度センサによって測定された清浄度が所定の清浄度を満たしていない場合には、制御部の作動により、空間内における容器の開放が禁止される。その結果、塵埃等が多く浮遊する環境下において容器が開放されることが防止され、細胞への塵埃等の混入が低減されることになる。
- 20

- 前記第 1 の態様において清浄度センサを採用した場合、この清浄度センサにより測定された清浄度が所定の清浄度を満たしていない場合に、制御部の作動により、自動培養装置用容器を閉鎖するよう処理部が制御されるので、塵埃等が多く浮遊する環境下において容器が長期間にわたり開放状態におかれることが防止され、細胞への塵埃等の混入が低減されることになる。
- 25

前記培養処理装置において、前記清浄度センサにより測定された清浄度が所定の清浄度を満たしていない場合にこれを報知する報知部を設けてもよい。

前記報知部を設けた場合、この報知部の作動により、自動培養装置用容器が配されている空間内の清浄度が低下したことが報知されるので、外部のオペレータがその事実を認識し、適切な措置を早期に執ることが可能となる。

- 5 前記培養処理装置において、前記清浄度センサが、前記空間内に間隔をあけて複数配置されていてもよい。

清浄度センサが複数配置されている場合、これら複数の清浄度センサの作動により、浮遊する塵埃が局所的に増加した場合においても、迅速に対応することが可能となる。

前記清浄度センサが、前記容器の通過する位置近傍に配置されていてもよい。

- 10 前記清浄度センサが前記容器の通過位置近傍に配置された場合、この清浄度センサの作動により、その清浄度センサが検出した清浄度が所定の清浄度を満たすと判断された空間に前記容器を通過させることが可能となる。

清浄度センサを前記容器の通過する位置近傍に配置する場合、前記容器を搭載する載置台に前記清浄度センサを配置してもよい。

- 15 前記容器を搭載する載置台に清浄度センサを設けた場合、この清浄度センサの作動により、前記容器近傍の空間の清浄度が常時監視される。その結果、前記容器が清浄度の低い雰囲気にも晒されることが防止される。

前記培養処理装置は、前記清浄度センサにより測定された清浄度を表示する表示部を備えていてもよい。

- 20 前記表示部を設けた場合、この表示部の作動により、自動培養装置用容器が配されている空間内の清浄度が表示されるので、空間内の空気が清浄か否かを容易に確認することが可能となる。

前記第2の態様の培養処理装置において、停電時に電力を供給する補助電源が設けられ、

- 25 前記検出部が停電を検出する停電検出部であり、  
前記制御部が、前記停電検出部が停電を検出したときに電源を前記補助電源に切り替えてもよい。

補助電源と停電検出部を設けた上記培養処理装置においては、処理部により自動培養装置用容器が開けられた後、培養処理装置により自動培養装置用容器内の

被收容物に所定処理、例えば、被收容物が細胞であり、該細胞の培養に必要な試薬を注入している際に停電が発生した場合、停電制御部が停電検出部からの検出情報に基づき電源を補助電源に切り替えるので、停電が発生した場合でも電源が確保される。そして、停電制御部は、自動培養装置用容器が開放されている場合  
5 合には、処理部を作動させて自動培養装置用容器を閉鎖するので、自動培養装置用容器は閉鎖された状態で停止することとなる。即ち、停電が発生した場合、自動培養装置用容器は必ず閉鎖された状態で停止する。

これにより、予想し得ない停電が発生し自動培養装置用容器が一定時間放置されたとしても、従来必要であった作業者による自動培養装置用容器の監視をなく  
10 すことができる。従って、監視に必要な時間及びコストを低減することができる。

前記停電検出部により停電が検出されたときに、既に前記所定の処理が開始されている場合には、次に前記自動培養装置用容器が閉鎖されるまで前記制御部が前記所定の処理を進行させて培養処理装置を停止させてもよい。

15 この場合、培養処理装置による所定の処理、例えば、自動培養装置用容器内の被收容物である細胞等への試薬の注入中に停電が発生したとしても、停電制御部が所定の処理を進行させ、自動培養装置用容器が閉鎖されたところで培養処理装置を停止させるので、培養処理装置が、処理の途中で放置されることがない。また、通常の処理を進行させるだけで済むので、停電用処理手順を別個に用意しな  
20 くて済む。

補助電源と停電検出部を設けた上記培養処理装置において、前記自動培養装置用容器の開閉を検出する開閉検出部を設けてもよい。

前記培養処理装置に開閉検出部を設けた場合、この開閉検出部が自動培養装置用容器の開閉を検出するので、自動培養装置用容器の開閉状態をより正確に検出  
25 することができ、信頼性の向上を図ることができる。

本発明において、前記自動培養装置用容器は、細胞を收容した培養容器、若しくは試薬用容器、若しくはディスポチップ用容器のうち少なくとも1つでもよい。

この発明に係る自動培養装置においては、前記空間内の所定の状態を検出する

と自動培養装置用容器が閉鎖されるので、自動培養装置用容器が培養容器である場合には、細胞への塵埃等の混入を防止することができ、自動培養装置用容器が試薬用容器である場合には、試薬への塵埃等の混入を防止することができ、自動培養装置用容器がディスポチップ用容器である場合には、チップ内への塵埃等の混入を防止することができる。

本発明の第3の態様は、前記第1または第2の態様の培養処理装置と、細胞を収容した前記容器を出し入れ可能に収容し、所定の培養条件を維持しつつ細胞を培養する培養室と、前記培養処理装置と前記培養室との間で前記容器を搬送する搬送機構とを備える自動培養装置である。

本発明の自動培養装置は、検出部として清浄度センサを採用した培養処理装置を備えている場合、自動培養装置用容器内に収容されている細胞に対して、高い清浄度を維持した空間内において所定の処理を施すことができるとともに、たとえその空間内の清浄度が所定の清浄度を満たさない程度にまで低減した場合においても、容器内の細胞が塵埃等に晒される可能性を低減して、健全な状態の細胞を自動的に培養することが可能となる。

また、本発明の自動培養装置は、補助電源と停電検出部とを備えた培養処理装置を備えている場合、停電が発生した場合でも培養処理装置の電源が確保され、自動培養装置用容器が開放されていても該容器が閉鎖された状態で処理が停止する。これにより、予想し得ない停電が発生し自動培養装置用容器が一定時間放置されたとしても、従来必要であった作業者による自動培養装置用容器の監視をなくすることができる。従って、監視に必要な時間及びコストを低減して細胞を自動的に培養することができる。

## 図面の簡単な説明

図1は、この発明の一実施形態に係る培養処理装置および自動培養装置を示す斜視図である。

図2は、図1の自動培養装置の第1空間を概略的に示す縦断面図である。

図3は、図1の自動培養装置の第1空間を概略的に示す平面図である。



図4は、図1の自動培養装置において用いられる培養容器の一例を示す斜視図である。

図5は、図1の自動培養装置において用いられるチップ供給装置の一例を示す側面である。

- 5 図6は、図1の自動培養装置において用いられる試薬等供給装置の一例を示す斜視面である。

図7は、図1の培養処理装置の動作を説明するフローチャートである。

図8は、本発明の一実施形態に係る自動培養装置を示す斜視図である。

- 図9は、図8の自動培養装置を用いて培養容器内の細胞を培養している際に、  
10 停電が発生した場合の処理を示す処理フローである。

図10は、図8の自動培養装置において用いられる蓋開閉部の他の例を示す正面図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

##### 15 第1の実施形態

この発明の第1の実施形態に係る自動培養装置について、図1～図7を参照して説明する。

- 本実施形態に係る自動培養装置1は、外部から観察可能な透明な壁材により密閉され、シャッタ2を介して相互に連絡する第1空間S1と第2空間S2とを備  
20 えている。

- 第1空間S1の両側空間S11、S13には、培養容器（自動培養装置用容器）3を収容する培養室4が2個ずつ計4個配置され、中央空間S12には、培養容器3を移動するための搬送ロボット（搬送機構）5が備えられている。中央空間S12の上部には、中央空間S12内の空気を浄化するために清浄な下降空気流を送る空気清浄部6が設けられている。4個の培養室4は、それぞれ中央空間S12に向けて扉4aを配置することにより、横に並んだ2個ずつが相互に扉4aを対向させて、間隔をあけて配置されている。  
25

前記各培養室4は、図2および図3に示されるように、一側面に開口部4bを有し、該開口部4bを開閉可能な扉4aを備えている。開口部4bに向かって左

右の側壁には、対応する高さ位置に複数のレール状のトレイ保持部材 4 c が設けられており、左右対となる各トレイ保持部材 4 c に掛け渡すようにして、トレイ 7 を上下方向に複数段収容できるようになっている。各培養室 4 内は、所定の培養条件、例えば、温度  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、湿度 100% および  $\text{CO}_2$  濃度 5% 等に  
5 維持されている。なお、トレイ保持部材はレール状に限定されず、トレイを出し入れ可能に支持することができれば任意の形態でよい。

各トレイ 7 には、複数個、例えば、10 個の培養容器 3 を並べて載置できるようになっている。各培養容器 3 は、図 4 に示されるように、容器本体 3 a と、該容器本体 3 a の上面に設けられた蓋 3 b とからなり、容器本体 3 a の左右の側面  
10 には、後述する第 2 空間内のハンドにより引っかけられる突起 3 c が設けられている。

各培養室 4 の下方には、未使用の培養容器 3 をトレイ 7 に搭載した状態で複数収容するストッカ 8 が配置されている。ストッカ 8 は、前記培養室 4 の扉とは反対側の第 1 空間 S 1 の外部に向かう側面に開閉可能なドア 8 a を有している。該  
15 ドア 8 a は、ストッカ 8 の一側面全体を開放する大きさに形成されている。

前記搬送ロボット 5 は、4 個の培養室 4 の間隔位置のほぼ中央に配置されている。該搬送ロボット 5 は、水平回転可能な第 1 アーム 5 a と、該第 1 アーム 5 a の先端に鉛直軸回りに回転可能に連結された第 2 アーム 5 b と、該第 2 アーム 5 b の先端に鉛直軸回りに回転可能に取り付けられ、それ自身は駆動部、伝導機構  
20 などの培養室内の環境を劣化させる機構を持たないハンド 5 c と、これら第 1 アーム 5 a、第 2 アーム 5 b およびハンド 5 c を昇降可能な昇降機構 5 d とを備えている。これにより、搬送ロボット 5 は、4 個の培養室 4 内の全てのトレイ 7 にアクセスするとともに、前記シャッタ 2 を跨いで第 1 空間 S 1 と第 2 空間 S 2 との間に配置されたコンベア 9 上にトレイ 7 を引き渡すことができる水平方向の動作範囲を有している。  
25

前記コンベア 9 は、搬送ロボット 5 のハンド 5 c の幅寸法より大きな間隔をあけて左右に配置された 2 本の無端ベルト 9 a を備え、これら無端ベルト 9 a に掛け渡してトレイ 7 を載置できるようになっている。また、搬送ロボット 5 は、培養室 4 内の全てのトレイ 7 にアクセスするとともに、前記ストッカ 8 内の少なく

とも最上段のトレイ 7 にアクセスできる垂直方向の動作範囲を有している。

なお、ベルト 9 a は無端ベルトに限られない。

前記ハンド 5 c は、トレイ 7 を載置可能に水平方向に伸びる平坦な形状に形成されており、培養室 4 に収容されているトレイ 7 間の隙間に挿入可能な厚さ寸法  
5 に形成されている。そして、ハンド 5 c は、トレイ 7 間の隙間に挿入された状態から上昇させられることにより、2 本の腕によってトレイ 7 を下方から押し上げてトレイ保持部材 4 c から取り上げるとともに、トレイ 7 を安定して保持できるようになっている。

前記第 2 空間 S 2 には、培養処理装置 2 9 が構成されている。この培養処理装  
10 置 2 9 は、シャッタ 2 が開かれた状態で第 1 空間 S 1 からコンベア 9 によって搬送されてきたトレイ 7 上の培養容器 3 を取り扱うハンドリングロボット（処理部）1 0 と、培養容器 3 内の培地から細胞を分離する遠心分離機 1 1 と、血清や試薬等の種々の液体を分注するための電動ピペット 1 2 を備えた水平回転および昇降移動可能な 2 台の分注ロボット 1 3 と、これら分注ロボット 1 3 の電動ピペ  
15 ット 1 2 先端に取り付ける使い捨て可能なチップ 1 4 を複数収容して分注ロボット 1 3 の動作範囲内に提供可能な 3 台のチップ供給装置 1 5 と、使用済みのチップ 1 4 を廃棄回収するチップ回収部（図示略）と、血清や試薬等の種々の液体を複数の容器に貯留する試薬等供給装置 1 6 と、培養容器 3 内における細胞の様子を観察可能な顕微鏡 1 7 と、各試薬および培地交換等により廃棄される廃液  
20 をそれぞれ貯留する複数の貯留タンク 1 8 と、前記コンベア 9 と各ロボット 1 0, 1 3 との間で培養容器 3 を受け渡し可能とするように培養容器 3 を移動させる水平移動機構 1 9 と、該水平移動機構 1 9 のスライダ 2 0 に取り付けられ、受け取った培養容器 3 を載置して振動を加えるシェーカ 2 1 とを備えている。

なお、第 2 空間 S 2 にも、該第 2 空間 S 2 内の空気を浄化するために清浄な下  
25 降気流を送る空気清浄部（図示略）が設けられている。

前記ハンドリングロボット 1 0 は、培養容器 3 を取り扱う把持ハンド 1 0 a を水平移動および昇降移動させる水平多関節型ロボットである。例えば、図 1 に示す例では、相互に連結された 3 つの水平アーム 1 0 b, 1 0 c, 1 0 d と、これら水平アーム 1 0 b ~ 1 0 d を昇降させる昇降機構 1 0 e とを備えている。ま

た、水平アーム10b~10dの先端には、培養容器3を把持する把持ハンド10aの他に、培養容器3内から細胞や培地を出し入れするチップ14を着脱可能な電動ピペット（図示略）と、培養容器3の蓋3bを引っかけて開閉する蓋3b開閉ハンド（図示略）とが備えられている。

- 5     ハンドリングロボット10は、コンベア9で搬送されてきたトレイ7上の培養容器3の蓋3bを開閉し、培養容器3を把持して搬送することによりシェーカ21および顕微鏡17に供給し、電動ピペット先端のチップ14を交換し、培養容器3内から取り出した細胞入り培地を遠心分離機11に投入するようになっている。したがって、ハンドリングロボット10は、コンベア9、シェーカ21、顕  
10  微鏡17、チップ供給装置15、チップ回収部（図示略）および遠心分離機11等の種々の装置をその動作範囲内に配置している。

前記遠心分離機11は、ハンドリングロボット10から供給された細胞入り培地を低速回転させることにより培地内に浮遊していた比重の重い細胞を培地から分離して沈下させるようになっている。

- 15     前記分注ロボット13は、先端にチップ14を着脱可能に取り付ける電動ピペット12を備えた水平回転可能なアーム13aと、該アーム13aを昇降させる昇降機構13bとを備えている。分注ロボット13は、水平移動機構19によって搬送されて来た培養容器3内へ、培地や種々の試薬を供給するようになっている。したがって、分注ロボット13は、水平移動機構19上のシェーカ21、チ  
20   ップ供給装置15、チップ回収部および試薬等供給装置16等の種々の装置をその動作範囲内に配置している。

- 前記チップ供給装置15は、図1および図5に示すように上方に開口した容器15a内に、電動ピペット12への取付口を上向きにして複数のチップ14を配列状態に收容しており、ハンドリングロボット10や分注ロボット13が、新たなチップ14を必要とするときに、電動ピペット12を上方から挿入するだけで、電動ピペット12の先端にチップ14を取り付けるように構成されている。  
25   容器15aは、ハンドリングロボット10や分注ロボット13の動作範囲と、蓋15bとの間で往復移動させられるように移動機構15cに取り付けられており、チップ14の交換が不要なときには、チップ14への塵埃等の付着を防止す

るために、移動機構 15 c を作動させて蓋 15 b の下方に配置されるようになっている。

前記チップ回収装置は、回収容器の入口に、チップ 14 を把持する把持装置を備えていて、ハンドリングロボット 10 や分注ロボット 13 において使用された  
5 チップ 14 が把持装置に挿入されると、これを把持するようになっている。そして、この状態でハンドリングロボット 10 や分注ロボット 13 が電動ピペット 12 を移動させることにより、電動ピペット 12 先端から使用済みチップ 14 が取り外され、回収容器内に回収されるようになっている。

前記試薬等供給装置 16 は、例えば、図 1 及び図 6 に示されるように、円筒状  
10 のケーシング内部に、水平回転可能なテーブル 16 a を收容し、該テーブル 16 a 上に、扇型の底面形状を有する筒状の試薬等容器 16 b を周方向に複数配列して搭載している。各試薬等容器 16 b には、種々の試薬等が貯留されている。例えば、細胞を培養するために必要な培地を構成する MEM (Minimal Essential Medium : 最小必須培地)、DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium)、FBS  
15 S (Fetal Bovine Serum : ウシ胎児血清) やヒト血清のような血清、培養容器 3 内の細胞を剥離させるトリプシンのような蛋白質分解酵素や、培養に際して細胞を成長させるサイトカインのような成長因子、細胞を分化させるデキサメタゾンのような分化誘導因子、ペニシリン系抗生物質のような抗生剤、エストロゲン等のホルモン剤や、ビタミン等の栄養剤が貯留されている。

20 試薬等供給装置 16 のケーシングの上面には、分注ロボット 13 が電動ピペット 12 先端のチップ 14 を挿入する挿入口 16 c が設けられている。この挿入口 16 c は、前記分注ロボット 13 の動作範囲内に配置されている。また、各試薬等容器 16 b は、その上面に、前記挿入口 16 c に一致する位置に配置される開口部 16 e を備えている。これにより、テーブル 16 a を回転させて試薬等容器  
25 16 b の開口部 e をケーシングの挿入口 16 c の鉛直下方に配置することで、分注ロボット 13 が、電動ピペット 12 先端のチップ 14 を上方から試薬等容器 16 b 内へ挿入して、内部に貯留されている試薬等を吸引することができるようになっている。また、複数ある試薬等容器 16 b の少なくとも一つは、試薬等が貯留されていない空容器 16 f となっている。分注ロボット 13 による試薬等の吸

引が不要なときは、試薬等への塵埃等の混入を防止するためテーブル16aが回転してケーシングの開口部16cの鉛直直下に空容器16fを位置するように設定されている。なお、空容器16fは、容器に限られず例えば、ブロックのような開口部16cを塞ぐものでも良い。試薬等供給装置16と、分注ロボット13  
5 とを2台ずつ設けているのは、検体に共通のトリプシンのような薬液と、検体に固有の血清のような液体とを分離して取り扱うようにしているためである。

前記顕微鏡17は、培養工程の途中、あるいは、培地交換の際に、培養容器3内の細胞の様子や増殖の程度を観察したり、細胞数を計数する場合などに使用されるようになっている。顕微鏡17のXYステージや作動距離調整、倍率の変更  
10 等は全て遠隔操作により行うことができるように構成されている。第2空間S2の外方に向けて接眼レンズを配置しておくことにより、自動培養装置1の外部から培養容器3内の細胞の状態を目視できるようにしてもよい。

前記貯留タンク18は、例えば、全ての検体に共通して使用できるDMEMやPBS（リン酸緩衝化食塩水）等を貯留しておき、必要に応じて試薬等供給装置  
15 16内の試薬等容器16a内に供給するようになっている。また、貯留タンク18には、廃液タンクとして、培地交換の際に排出される廃培地等を貯留するものもある。

前記水平移動機構19は、直線移動機構により水平方向に移動可能なスライダ20を備えている。スライダ20上には前記シェーカ21が搭載されており、シェーカ21に搭載された培養容器3を、コンベア9から分注ロボット13の動作  
20 範囲まで移動させることができるようになっている。

前記シェーカ21は、コンベア9上のトレイ7内から移載された培養容器3を搭載して保持する保持機構（図示略）を備えるとともに、該培養容器3に振動を付与する加振装置（図示略）を備えている。加振装置は、例えば、培養容器3を  
25 所定の角度範囲で往復揺動させる装置である。なお、加振装置として、超音波振動を加える装置や、水平方向の振動を加える装置を採用してもよい。

本実施形態に係る自動培養装置1の各種装置には、制御装置31が接続されている。制御装置31は、各工程の順序や動作タイミング等を制御するとともに、動作履歴等を記録保存するようになっている。

また、培養処理装置 29 は、第 2 空間 S 2 の内部に、複数のパーティクルカウンタ 32 を備えている。パーティクルカウンタ 32 が第 2 空間 S 2 内の要所に複数配置されていることにより、第 2 空間 S 2 内の特定の位置における局所的な清浄度の低下をも検出することができるようになっている。

- 5 パーティクルカウンタ 32 は、前記制御装置 31 に接続されている。制御装置 31 には、清浄度のしきい値が記憶されていて、各パーティクルカウンタ 32 によって検出された清浄度と記憶しているしきい値とを比較し、検出された清浄度がしきい値より低い場合には、以下の処理を行うようになっている。例えば、制御装置 31 には、清浄度のしきい値としてクラス 100 が記憶されており、パー  
10 ティクルカウンタ 32 により検出された清浄度がクラス 100 より低い、例えば、クラス 150 である場合には、以下の処理が行われるようになっている。

- すなわち、制御装置 31 は、培養処理装置 29 の各種装置の動作を監視しており、例えば、ハンドリングロボット 10 の蓋 3b 開閉ハンドが、培養容器 3 の蓋 3b を開いたか否かを監視している。そして、制御装置 31 が培養容器 3 の蓋 3  
15 b が開放されていることを検出しているときに、いずれかのパーティクルカウンタ 32 からの検出信号により、第 2 空間 S 2 内のいずれかの位置における清浄度が低下していることを検出した場合には、制御装置 31 は培養容器 3 の蓋 3b を閉じるプログラムを作動させるようになっている。具体的には、通常のプログラム動作の途中において割り込み動作を作動させ、培養容器 3 の蓋 3b が閉じられ  
20 た状態まで動作させて停止するようになっている。

なお、制御装置 31 には、各パーティクルカウンタ 32 により検出された第 2 空間 S 2 内の清浄度を表示するモニタ 33 が設けられていてもよい。このようなモニタ 33 を設けることにより、第 2 空間 S 2 内が清浄な状態か否かを第 2 空間 S 2 の外部において容易に確認することが可能となる。

- 25 このように構成された本実施形態に係る培養処理装置 29 および自動培養装置 1 の作用について、以下に説明する。

本実施形態に係る自動培養装置 1 を用いて、細胞を培養するには、まず、培養処理装置 29 において、患者から採取された骨髓液を遠心分離容器（図示略）に入れた状態で遠心分離機 11 に投入する。この工程は、作業者が行ってもよく、

また、ハンドリングロボット10に行わせてもよい。これにより、遠心分離機11の作動により、骨髓液中から比重の重い骨髓細胞が集められる。

集められた骨髓細胞は、ハンドリングロボット10により、培養容器3に投入される。このとき、コンベア9の作動により、トレイ7に載せた10個の空の培養容器3が、第1空間S1から第2空間S2に蓋3bが閉まった状態で差し出されている。ハンドリングロボット10は、差し出された培養容器3の内の2個の蓋3bを開けた後に、把持ハンド10aを作動させてこれを把持することにより、シェーカ21上に移載する。なお、蓋3bを開けるロボットを別途設けてもよい。これにより処理直前に蓋3bを開けることができ、容器本体3a内に異物が入る確率を低減することができる。

チップ供給装置15が移動機構15cを作動させることにより、未使用のチップ14をハンドリングロボット10の動作範囲内に配すると、ハンドリングロボット10は、チップ供給装置15から未使用のチップ14を受け取って電動ピペットの先端に取り付ける。

この状態で、ハンドリングロボット10を作動させて、電動ピペット12先端のチップ14を遠心分離機11内に集められた骨髓細胞に接触させる。そして、電動ピペット12を作動させることにより、チップ14内に骨髓細胞を吸引する。吸引された骨髓細胞はハンドリングロボット10を作動させることにより、シェーカ21上に蓋3bを開けて移載されている培養容器3内に投入される。

骨髓細胞を培養容器3内に投入し終わると、ハンドリングロボット10は、チップ回収部までチップ14を搬送してチップ14を取り外す。また、チップ供給装置15は、移動機構15cの作動により容器15aを蓋15bの下方に配置する。

次に、骨髓細胞が投入された培養容器3は、水平移動機構19を作動させることにより、シェーカ21ごと水平移動させられ、各分注ロボット13の動作範囲内に配置される。分注ロボット13は、チップ供給装置15から受け取った未使用のチップ14を先端に取り付けた電動ピペット12を作動させることにより、試薬等供給装置16の試薬等容器16b内からDMEMや血清、あるいは各種試薬を適量吸引した後に、培養容器3の上方まで搬送して培養容器3内に注入す



る。なお、この際テーブル16aが回転することにより、開口部16cの鉛直下方に試薬等容器16bを位置させている。

血清や各試薬の吸引は、各試薬等の吸引ごとにチップ供給装置15から未使用のチップ14に交換して行われる。これにより、培養容器3内においては、適正な培地内に骨髓細胞が混合された状態で存在することになる。なお、培地内において骨髓細胞を均一に分布させるために、シェーカ21を作動させて、培養容器3ごと加振することにしてもよい。そして、全ての処理を終えた培養容器3は水平移動機構19の作動により、ハンドリングロボット10の動作範囲に戻される。この際、試薬等供給装置16は、テーブル16aを回転させ、開口部16cの鉛直下方に空容器16fを位置させている。ハンドリングロボット10は、培養容器本体3aに蓋3bを被せた上で、培養容器3をトレイ7上に戻す。

この場合において、本実施形態に係る自動培養装置1によれば、図7に示されるように、第2空間S2内に複数配置されたパーティクルカウンタ32により、第2空間S2内の清浄度が常時計数されている（ステップ1）。そして、いずれかのパーティクルカウンタ32により検出された清浄度がクラス100より低い場合（ステップ2）には、制御装置31の作動により、培養容器3の蓋3bが開かれているか否かが判断される（ステップ3）。制御装置31は、ハンドリングロボット10を始めとする各種装置の動作を管理しているので、その動作プログラムの進行状況によって培養容器3の蓋3bが開かれているか否かが判断されることになる。

そして、制御装置31において培養容器3の蓋3bが開かれていると判断されたときには、動作プログラムを中断し、あるいは、動作プログラムの進行状況によりその終了を待って、培養容器3の蓋3bを閉じるサブルーチンプログラムに移行する（ステップ4）。サブルーチンプログラムにおいては、ハンドリングロボット10等の作動により培養容器3の蓋3bを閉じる動作プログラムが実行され、培養容器3の蓋3bが閉じられる。これにより、第2空間S2内の清浄度がクラス100より低いときには培養容器3の蓋3bが閉じられるので、培養容器内に塵埃が混入する可能性を低減することが可能となる。

一方、ステップ2において清浄度がクラス100より高いと判断された場合、

および、ステップ 3 において、培養容器 3 の蓋 3 b が閉じていると判断された場合には、ステップ 5 において一連の動作プログラムが終了したか否かが判断され、動作プログラムが続行されている間上記処理が繰り返される。

トレイ 7 上の全ての培養容器 3 に対して培養処理装置 2 9 が所定の処理を行った後に、コンベア 9 を作動させることにより、トレイ 7 に載せられた培養容器 3 が第 2 空間 S 2 から第 1 空間 S 1 の中央空間 S 1 2 内に挿入される。この状態で、搬送ロボット 5 を作動させることにより、ハンド 5 c によってトレイ 7 を持ち上げる。そして、トレイ 7 を収容する培養室 4 の前まで搬送したところで、当該培養室 4 の扉 4 a を開き、搬送ロボット 5 によって、空いているトレイ保持部材 4 c 上にトレイ 7 を挿入する。そして、再度、扉 4 a を閉じることにより、培養室 4 内の培養条件を一定に保持して細胞の培養が行われることになる。

また、培地交換や容器交換の際にも、上記と同様にして、培養室 4 外に配置されている搬送ロボット 5 の作動により、培養室 4 内の培養容器 3 がトレイ 7 ごと取り出され、第 1 空間 S 1 から第 2 空間 S 2 へ受け渡される。第 2 空間 S 2 では、培養容器 3 内にトリプシンが注入されて、培養容器 3 内の細胞が剥離させられた状態で、ハンドリングロボット 10 の作動によって遠心分離機 11 内に投入され、間葉系幹細胞等の必要なもののみが集められる。その他の処理工程は上記と同様である。

そして、複数回の培地交換や容器交換を介した所定期間にわたる培養工程を行うことにより、間葉系幹細胞が十分な細胞数まで増殖させられることになる。十分な細胞数に達したか否かは、ハンドリングロボット 10 の作動により、間葉系幹細胞が底面に付着した培養容器 3 を顕微鏡 17 まで搬送することにより、観察あるいは測定され、細胞の増殖の程度が判断される。なお、トレイ 7 上には、同一検体の培養容器 3 が載置されていてもよいし、異なる検体の培養容器 3 が混在していてもよい。また、シェーカ 21 上には同一検体の培養容器 3 が載置されてもよいし、異なる検体の培養容器 3 が混在していてもよい。

このようにして、本実施形態に係る自動培養装置 1 により、患者から採取した骨髓液から十分な細胞数の間葉系幹細胞を自動的に培養することが可能となる。

本実施形態に係る自動培養装置 1 によれば、培養室 4 内に、培養容器 3 を取り

出すための機構部が存在しない。すなわち、培養室 4 内には、トレイ 7 を載置した状態に支持するトレイ支持部材 4 c が設けられているのみであり、培養容器 3 を取り出すための機構部は全て培養室 4 外に配置された搬送ロボット 5 に集約されている。そして、搬送ロボット 5 は、トレイ 7 の出し入れ作業が行われた後に

5 は、培養室 4 の扉 4 a の外側に完全に退避することができるようになっている。

したがって、扉 4 a が閉じられた状態では、培養室 4 内に機構部が存在せず、機構部の作動によって発生するような塵埃の発生は全く存在しない。また、培養室 4 内は、温度  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、湿度 100% および  $\text{CO}_2$  濃度 5% 等に維持されるが、機構部が存在しないために、このような環境下においても、腐食等の問題が生ずることがない。また、扉 4 a が開かれた状態においても、培養室 4 内に

10 挿入されるのは搬送ロボット 5 のハンド 5 c 先端のみであり、実質的に回転機構や摺動機構が培養室 4 内に入ることはない。したがって、培養室 4 内への塵埃の侵入が抑制され、培養室 4 内部の清浄度を高めることができる。

さらに、本実施形態に係る自動培養装置 1 は、搬送ロボット 5 の設置されている中央空間 S 1 2 の上部に、空気清浄部 6 を備えているので、搬送ロボット 5 の

15 存在する中央空間 S 1 2 内も常に清浄度が維持されている。したがって、培養室 4 の扉 4 a が開かれときにも、培養室 4 内に塵埃が流入することを最小限に抑えることが可能となる。

したがって、本実施形態に係る自動培養装置 1 によれば、培養中の細胞が塵埃等によって汚染される可能性を低減し、健全な細胞を培養することができるという効果がある。

20

上記第 1 の実施形態においては、パーティクルカウンタ 3 2 により第 2 空間 S 2 内の清浄度がしきい値より低いことが判断されたときに、培養容器 3 の蓋 3 b の開閉状態を確認し、蓋 3 b を閉じるよう制御装置 3 1 が作動することとした

25 が、これに代えて、培養容器 3 の蓋 3 b が開かれているときのみにパーティクルカウンタ 3 2 による清浄度の確認を行うことにしてもよい。また、パーティクルカウンタ 3 2 により検出された清浄度がしきい値より低いことが判断されたときに、培養容器 3 の蓋 3 b が閉じられていた場合には、次に蓋 3 b が開かれる手前において動作プログラムを停止させることにしてもよい。また、培養容器 3 の蓋

3 bに限られず、第2空間S 2内の清浄度が低いときに、チップ供給装置1 5の容器1 5 aを蓋1 5 bの下方に移動させ、あるいは、試薬等供給装置1 6の試薬等容器1 6 bを挿入口1 6 cの下方から退避させることにしてもよい。

また、パーティクルカウンタ3 2は、第2空間S 2内の清浄度を検出できる位置であれば任意の位置に配置してよいが、特に、培養容器3の付近の清浄度を検出するためには、培養容器3の通過する経路近傍に配置されていることが好ましい。また、培養容器3を載置するシェーカ2 1上に配置されていれば、さらに好ましい。

## 10 第2の実施形態

この発明の第2の実施形態に係る自動培養装置について、図2から図6、図8、及び図9を参照して説明する。なお、前記第1の実施形態に係る自動培養装置と共通の部材については、同一の符号を用い、詳しい説明は省略する。

本実施形態の自動培養装置5 1は、前記第1の実施形態に係る自動培養装置1と同様に、外部から観察可能な透明な壁材により密閉され、シャッタ2を介して相互に連絡する第1空間S 1と第2空間S 2とを備えている。

第1空間S 1内の構成は、前記第1の実施形態と同様である。

一方、本実施形態の自動培養装置5 1の第2空間S 2には、培養処理装置3 0が構成されている。この培養処理装置3 0は、培養室4及び培養処理装置3 0の各種装置を制御する制御装置4 0と、停電を検出する停電検出器（停電検出部）5 0と、停電時に電力を供給する補助電源6 0とを備えている。

培養処理装置3 0は、シャッタ2が開かれた状態で第1空間S 1からコンベア9によって搬送されてきたトレイ7上の培養容器3を取り扱うと共に該培養容器3の蓋3 bを開閉するハンドリングロボット（処理部）1 0と、培養容器3内の培地から細胞を分離する遠心分離機1 1と、血清や試薬等の種々の液体を分注するための電動ピペット1 2を備えた水平回転及び昇降移動可能な2台の分注ロボット1 3と、これら分注ロボット1 3の電動ピペット1 2先端に取り付ける使い捨て可能なチップ1 4を複数收容して分注ロボット1 3の動作範囲内に提供可能な3台のチップ供給装置1 5と、使用済みのチップ1 4を廃棄回収するチッ

ブ回収部（図示略）と、血清や試薬等の種々の液体を複数の容器に貯留する試薬等供給装置 16 と、培養容器 3 内における細胞の様子を観察可能な顕微鏡 17 と、各試薬及び培地交換等により廃棄される廃液をそれぞれ貯留する複数の貯留タンク 18 と、前記コンベア 9 と各ロボット 10、13 との間で培養容器 3 を受け渡し可能とするように培養容器 3 を移動させる水平移動機構 19 と、該水平移動機構 19 のスライダ 20 に取り付けられ、受け取った培養容器 3 を載置して振動を加えるシェーカ 21 とを備えている。

なお、第 2 空間 S2 にも、該第 2 空間 S2 内の空気を浄化するために清浄な下降気流を送る空気清浄部（図示略）が設けられている。

10 前記第 1 の実施形態と同様に、上記ハンドリングロボット 10 は、相互に連結された 3 つの水平アーム 10b, 10c, 10d と、これら水平アーム 10b ~ 10d を昇降させる昇降機構 10e とを備えている。水平アーム 10b 内には、把持ハンド 10a をモニタして培養容器 3 の蓋 3b の開閉を検出する蓋開閉検出器（蓋開閉検出部）10f を有している。これにより、培養容器 3 を蓋 3b が閉  
15 まっている閉状態から、蓋 3b を開けた開状態にすることが可能となる。

上記停電検出器 50 は、例えば、図示しないメイン電源回路に介在したリレーであり、停電等によりメイン電源が遮断した際に作動して後述する停電制御回路（停電制御部）41 に停電を知らせる機構を有している。

上記制御装置 40 は、上述したように培養室 4 及び培養処理装置 30 に加え、  
20 その他構成部の各工程の順序や動作タイミング等を総合的に制御すると共に動作履歴等を記録保存している。また、制御装置 40 は、停電検出器 50 が停電を検出したときに、電源を補助電源 60 に切り替えると共に、蓋開閉検出器 10f により培養容器 3 の蓋 3b が開状態であると検出された場合には、ハンドリングロボット 10 を作動させて培養容器 3 の蓋 3b を閉状態にする停電制御回路 41 を  
25 有している。

また、この停電制御回路 41 は、停電検出器 50 により停電が検出されたときに、既に培養処理装置 30 による処理が開始されている場合には、次に培養容器 3 の蓋 3b が閉状態とされるまで処理を進行させて培養処理装置 30 を停止させる機能も有している。即ち、停電制御回路 41 は、停電の際、培養処理装置 30

を制御可能な機能を有している。

補助電源 60 は、内部にバッテリー等の供給用電力を有しており、停電時から少なくとも培養処理装置 30 が開状態の培養容器 3 に対して所定の処理が終了するまでの間、電力を供給する機能を有している。

- 5      このように構成された自動培養装置 51 により、細胞を培養する場合について以下に説明する。

培養容器内の細胞に対する処理が通常通り行われている場合、本実施形態の自動培養装置 51 は前記第 2 の実施形態の自動培養装置 1 と同様の動作をするので、その説明は省略する。

- 10      上述した培養容器 3 内の細胞に対する処理を行っている際であって、例えば、分注ロボット 13 が試薬等供給装置 16 に試薬等を吸引しに行く最中に停電が発生した場合について図 5、図 6、図 8 及び図 9 を参照して説明する。

まず、停電検出器 50 が、メイン電源が遮断されたことにより停電発生を検出して、制御装置 40 の停電制御回路 41 に検出結果を出力する（ステップ 1）。

- 15      停電制御回路 41 は、停電検出器 50 から検出結果が入力されると、補助電源 60 から電力を供給するように電源を切り替える（ステップ 2）。また、ハンドリングロボット 10 の蓋開閉検出器 10f が、培養容器 3 の蓋 3b が開いて開状態となっていることを検出して停電制御回路 41 に検出結果を入力する（ステップ 3）。停電制御回路 41 は、蓋開閉検出器 10f から検出結果が入力されると同時に、分注ロボット 13 及び試薬等供給装置 16 が作動していることを認識す  
20      る。即ち、停電制御回路 41 は、培養処理装置 30 が、所定の処理に開始していることを判断する（ステップ 4）。

- すると停電制御回路 41 は、分注ロボット 13 をそのまま作動させて、試薬等供給装置 16 から試薬等を吸引させ、培養容器 3 内に試薬等を注入させる。そして、試薬等の供給が終了した試薬等供給装置 16 のテーブル 16a を回転させ  
25      て、ケーシングの開口部 16c の鉛直直下に空容器 16f を位置させ、試薬等供給装置 16 を停止させる（ステップ 5）。これにより、停電時において、ケーシング内部の試薬等に塵埃等が混入することが防止される。

また、停電制御回路 41 は、チップ供給装置 15 を所定の処理が終了するまで

作動させる。即ち、チップ供給装置 15 が、分注ロボット 13 の電動ピペット 12 にチップ 14 を供給した後に、移動機構 15 c を制御して容器 15 a を蓋 15 b の下方に位置させて、チップ供給装置 15 を停止させる（ステップ 6）。これにより、停電時において、容器 15 a 内に收容されている未使用チップ 14 に塵埃等が付着することが防止される。

また、培養容器 3 内の細胞に所定の処理が終了すると、停電制御回路 41 は、水平移動機構 19 のスライダ 20 を移動させて、ハンドリングロボット 10 の動作範囲に培養容器 3 を位置させる。次いで、ハンドリングロボット 10 の把持アーム 10 a を作動させ培養容器 3 に蓋 3 b を被せる（ステップ 7）。そして、停電制御回路 41 は、蓋開閉検出器 10 f により培養容器 3 に蓋 3 b が被さっている状態、即ち閉状態を確認した後に水平移動機構 19 及びハンドリングロボット 10 を停止させる（ステップ 8）。つまり、停電制御回路 41 は、培養処理装置 30 による所定の処理を終了させた後、培養処理装置 30 を停止させる。これにより、停電時において、培養容器 3 内の細胞に塵埃等が混入することが防止される。

上述したように、この自動培養装置 51 においては、細胞の培養に必要な試薬等を注入している際中に停電が発生した場合においても、停電制御回路 41 が、停電検出器 50 からの検出情報に基づき電源を補助電源 60 に切り替えるので、電源が確保されて各作動が停止することはない。また、停電制御回路 41 は、蓋開閉検出器 10 f より培養容器 3 の蓋 3 b の開状態が検出されたことを受けて、ハンドリングロボット 10 を作動させて培養容器 3 の蓋 3 b を閉めて閉状態にするので、培養容器 3 内の細胞に塵埃等のゴミが混入することがない。

また、従来必要であった、作業者による培養容器 3 の監視をなくすることができるので、監視に必要な時間及びコストを低減させることができる。

更に、停電の復旧のために各部の点検が必要だとしても、培養容器 3 は閉状態となっているので、安心して復旧作業を行うことができる。

また、停電制御回路 41 は、停電発生時に既に培養処理装置 30 が所定処理を進行させている場合、培養処理装置 30 が所定の処理を進行させた後に培養処理装置 30 を停止させる。従って、培養処理装置 30 は、処理の途中で放置される

ことはない。即ち、試薬等供給装置 16 の試薬等への塵埃等の混入防止、チップ供給装置 15 の未使用チップ 14 への塵埃等の付着防止を図ることができる。従って、汚染による廃棄を無くすことができ、無駄な廃棄品を無くすことができる。更に、培養処理装置 30 は、通常の処理を進行させるだけで済むので、停電  
5 用処理手順等を別個に用意しなくて済む。

更に、上記実施形態では、培養容器 3 内の細胞に試薬等を注入する際に停電が発生した場合を説明したが、例えば、コンベア 9 によって培養容器 3 が運ばれ、ハンドリングロボット 10 によって蓋が開けられる前に停電が発生した場合は、培養処理装置 30 は作動せずそのまま停止することはもちろんである。

10 更には、上記実施形態において、ハンドリングロボット 10 により培養容器 3 に蓋 3b を被せた後に培養処理装置 30 を停止させたが、例えば、培養容器 3 をトレイ 7 上に戻し、培養室 4 内に收容した時点で停止させても構わない。

また、蓋開閉検出部を設けた構成を採用したが、該蓋開閉検出部を設けず、CPU 等のプログラミングにより蓋の開閉状態を判断して処理しても構わない。この  
15 場合、停電した際 CPU は、バックアップされているのは言うまでもない。

更に、本実施形態に係る自動培養装置 51 は、搬送ロボット 5 の設置されている中央空間 S12 の上部に、空気清浄部 6 を備えているので、搬送ロボット 5 の存在する中央空間 S12 内も常に清浄度が維持されている。従って、培養室 4 の扉 4a が開かれときにも、培養室 4 内に塵埃が流入することを最小限に抑えるこ  
20 とが可能となる。

従って、本実施形態に係る自動培養装置 51 によれば、培養中の細胞が塵埃等によって汚染される可能性を低減し、健全な細胞を培養することができるという効果がある。

なお、この発明は、上記第 1 及び第 2 の実施形態に示した構成に限定されるもの  
25 ではない。すなわち、培養室 4 の形状や数、搬送ロボット 5、ハンドリングロボット 10 および分注ロボット 13 の形態や数、各種装置の形態や数等は、何ら限定されることなく、適用条件に合わせて任意に設定することができる。

例えば、上記実施形態では、蓋開閉を行う処理部としてハンドリングロボット 10 を採用したが、これに限られずハンドリングロボット 10 とは別に、蓋の開



閉のみを行うロボット等を設けても構わない。

例えば、図10に示すような蓋開閉ロボット100でも良い。この蓋開閉ロボット100は、培養容器3の蓋3bを吸着可能な吸着板101、該吸着板101を垂直方向に移動可能な垂直アーム102、該垂直アーム102を水平方向に移動可能な水平アーム103及び該水平アーム103を支持する支持アーム104を備えている。この蓋開閉ロボット100では、水平アーム103及び垂直アーム102を作動させて吸着板101を蓋3bの上面に位置させる。次いで、吸着板101により、蓋3bを吸着した状態で、水平アーム103及び垂直アーム102を作動させることで、培養容器3の蓋3bを開けて開状態とすることが可能である。また、上述した逆の作動により培養容器3を閉状態にすることはもちろんである。更に、前記第2の実施形態では蓋開閉検出器（蓋開閉検出部）10fをハンドリングロボット10の水平アーム10b内に設けたが、前記蓋開閉ロボット100に蓋開閉検出部を設けることも可能である。

また、培養室4はCO<sub>2</sub>インキュベータ、マルチガスインキュベータ、インキュベータ、保冷库等のように、培養に利用されるものあるいはその組合せで構成されていてもよい。

また、本発明の培養処理装置及び自動培養装置の用途、使用方法、使用条件等は前記第1及び第2の実施形態に限られるものではない。

前記第1及び第2の実施形態では、自動培養装置用容器として、培養容器を適用した構成を採用したが、試薬用容器又はディスポチップ用容器を適用しても構わない。自動培養装置用容器に試薬用容器を適用した場合は試薬への塵埃等の混入が防止でき、ディスポチップ用容器を適用した場合は、チップ内への塵埃等の混入を防止することができる。

前記第1及び第2の実施形態では、自動培養装置用容器（培養容器）を閉鎖する手段として蓋を用いたが、容器を閉鎖する手段は蓋に限られず、容器の開口部を閉鎖する任意の手段を採用することができる。

また、前記実施形態では、成長因子としてサイトカインを例示したが、サイトカインの他に、例えば、濃縮血小板、BMP、EGF、FGF、TGF- $\beta$ 、IGF、PDGF、VEGF、HGFやこれらを複合させたもの等の成長に寄与す

る物質を採用することにしてもよい。また、前記実施形態では、抗生剤としてペニシリン系抗生物質を例示したが、ペニシリン系抗生物質の他、セフェム系、マクロライド系、テトラサイクリン系、ホスホマイシン系、アミノグリコシド系、ニューキノロン系等任意の抗生物質を採用することができる。

- 5     なお、骨髄細胞投入や、DMEM、血清、各種試薬の投入や吸引の順序は適宜変更してもよいのは言うまでもない。

本発明に係る自動培養装置は、骨髄の間葉系幹細胞の培養に限定されるものではない。生体の種々の組織から採取された細胞や、樹立された細胞ラインを培養してもよい。

- 10    本発明の自動培養装置を用いて十分な間葉系幹細胞が得られた後には、培養容器内にリン酸カルシウムのような生体組織補填材およびデキサメタゾンのような分化誘導因子を投入して、再度培養工程を継続することにより、生体の欠損部に補填可能な、生体組織補填体を製造することにしてもよい。細胞を生体組織補填材に付着させて培養する場合、生体組織補填材としては、リン酸カルシウムに代
- 15    えて、生体組織に親和性のある材料であれば任意のものでよく、生体吸収性の材料であればさらに好ましい。特に、生体適合性を有する多孔性のセラミックスや、コラーゲン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ヒアルロン酸、またはこれらの組合せを用いてもよい。また、チタンの様な金属であってもよい。また、生体組織補填材は、顆粒状でもブロック状でもよい。

20

#### 産業上の利用可能性

この発明に係る培養処理装置および自動培養装置によれば、培養容器等の自動培養装置用容器内に収容された細胞に対して所定の処理を行う空間の状態が変化しても、迅速かつ的確に対処できる。

- 25    培養処理装置において検出部として清浄度センサを採用した場合、この発明に係る培養処理装置および自動培養装置は、培養容器等の自動培養装置用容器内への塵埃等の混入を効果的に低減し、細胞の汚染を防止して、健全な細胞を自動的に培養することができる。

また、培養処理装置に補助電源および停電制御部を設けた場合、この発明に係

- る培養処理装置および自動培養装置は、停電が発生した場合、停電制御部が停電検出部からの検出情報に基づき電源を補助電源に切り替え、停電制御部で培養容器等の自動培養装置用容器の蓋を閉状態として停止させるので、停電時に放置されることによる容器内の細胞への塵埃等の混入を防止することができる。また、
- 5 従来必要であった停電時の監視をなくすことができるので、監視による時間及びコストを低減することができる。

## 請 求 の 範 囲

1. 外部から区画された空間内において、開閉可能な自動培養装置用容器内に  
収容された細胞に対し所定の処理を施す処理部と、  
5 前記空間内または前記空間近傍に、該空間内の所定の状態を検出する検出部  
と、  
該検出部が前記所定の状態を検出した場合に、前記空間内における前記容器の  
開放を禁止するよう前記処理部を制御する制御部とを備える培養処理装置。
- 10 2. 外部から区画された空間内において、開閉可能な自動培養装置用容器内に  
収容された細胞に対し所定の処理を施す処理部と、  
前記空間内または前記空間近傍に、該空間内の所定の状態を検出する検出部  
と、  
前記容器が開放されている状態で、前記検出部が前記所定の状態を検出した場  
15 合に、前記容器を閉鎖するよう前記処理部を制御する制御部とを備える培養処理  
装置。
3. 前記検出部が、前記空間内の清浄度が所定の清浄度を満たしていないこと  
を検出する清浄度センサである請求項 1 または 2 記載の培養処理装置。  
20
4. 前記清浄度センサにより測定された清浄度が所定の清浄度を満たしていな  
い場合にこれを報知する報知部を備える請求項 3 に記載の培養処理装置。
5. 前記清浄度センサが、前記空間内に間隔をあけて複数配置されている請求  
25 項 3 に記載の培養処理装置。
6. 前記清浄度センサが、前記容器の通過する位置近傍に配置されている請求  
項 3 に記載の培養処理装置。

7. 前記清浄度センサが、前記容器を搭載する載置台に配置されている請求項 6 に記載の培養処理装置。
8. 前記清浄度センサにより測定された清浄度を表示する表示部を備える請求  
5 項 3 に記載の培養処理装置。
9. 停電時に電力を供給する補助電源を備え、  
前記検出部が停電を検出する停電検出部であり、  
前記制御部が、前記停電検出部が停電を検出したときに電源を前記補助電源に  
10 切り替える請求項 2 記載の培養処理装置。
10. 前記停電検出部により停電が検出されたときに、既に前記所定の処理が  
開始されている場合には、次に前記自動培養装置用容器が閉鎖されるまで前記制  
御部が前記所定の処理を進行させて培養処理装置を停止させる請求項 9 記載の培  
15 養処理装置。
11. 前記自動培養装置用容器の開閉を検出する開閉検出部が設けられている  
請求項 9 記載の培養処理装置。
12. 前記自動培養装置用容器は、細胞を収容した培養容器、若しくは試薬用  
20 容器、若しくはディスポチップ用容器のうち少なくとも 1 つである請求項 1 また  
は 2 に記載の培養処理装置。
13. 請求項 1 または 2 に記載の培養処理装置と、  
25 細胞を収容した前記容器を出し入れ可能に収容し、所定の培養条件を維持しつ  
つ細胞を培養する培養室と、  
前記培養処理装置と前記培養室との間で前記容器を搬送する搬送機構とを備え  
る自動培養装置。



図 2

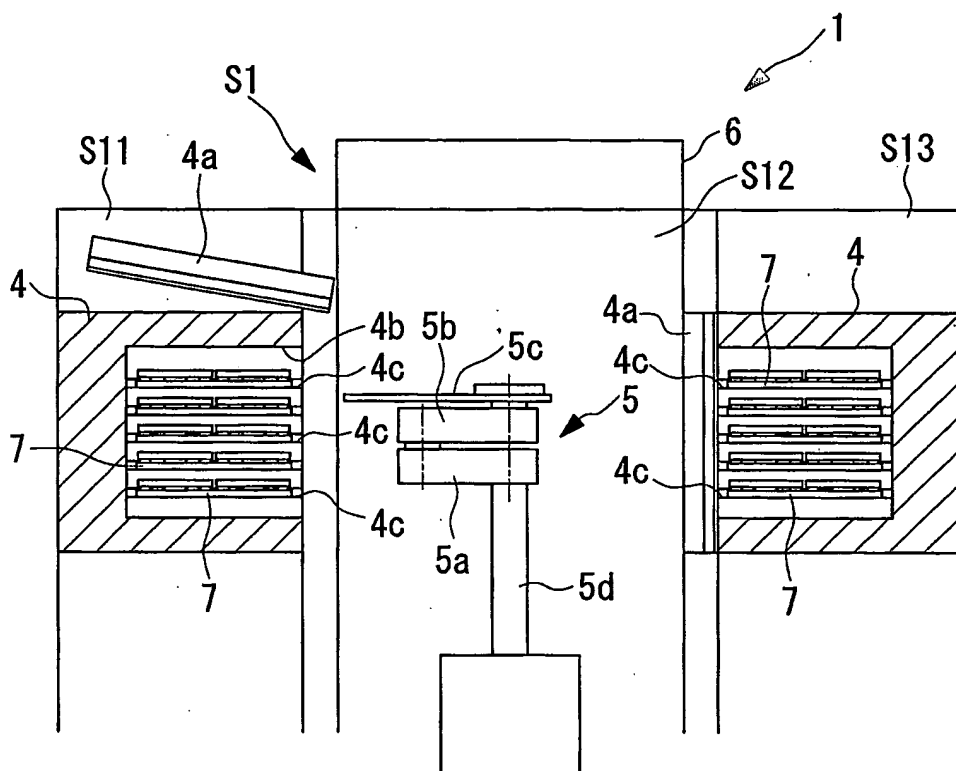
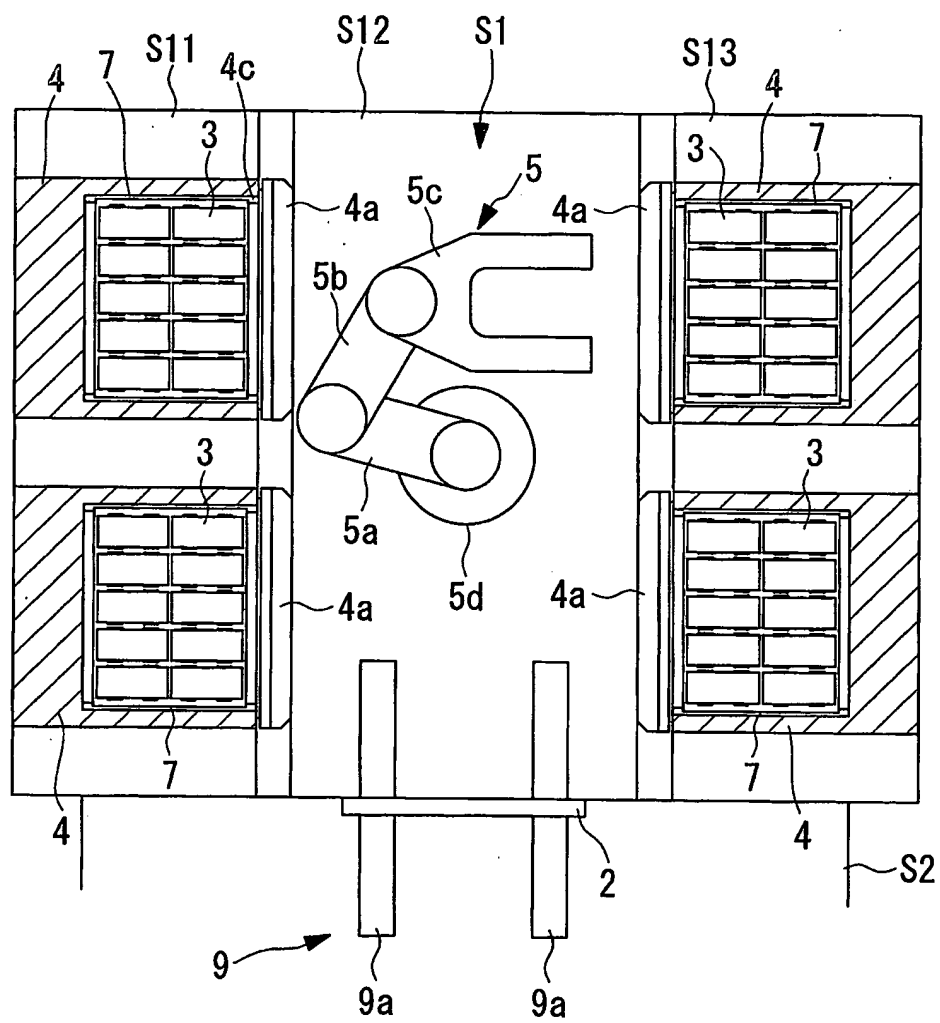


図 3





4/9

図 4

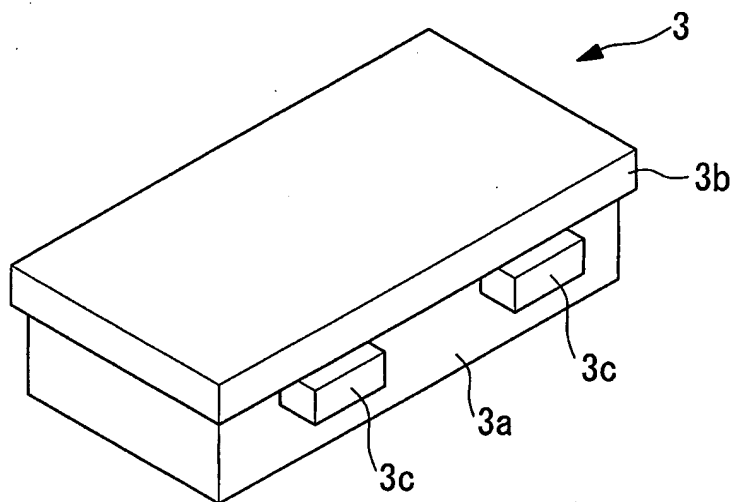


図 5

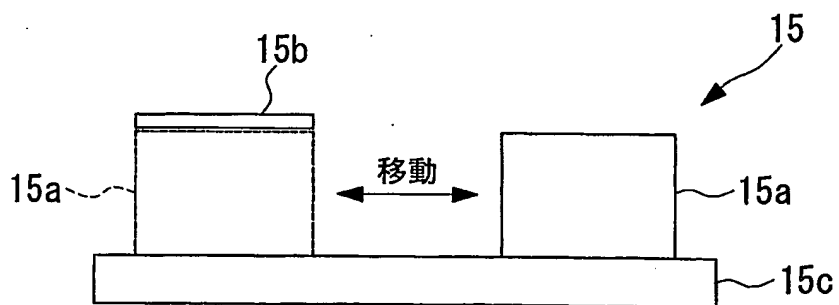
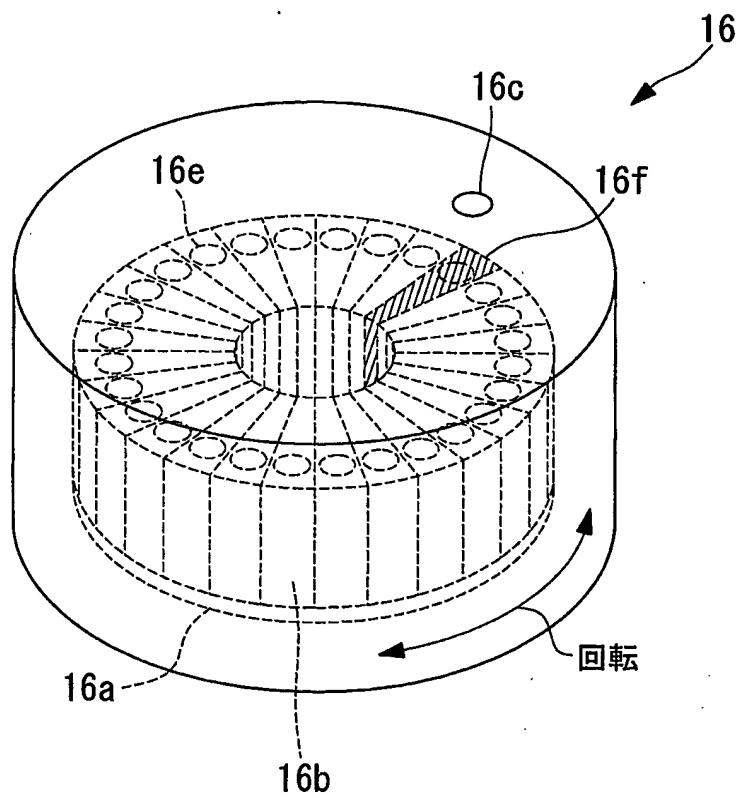
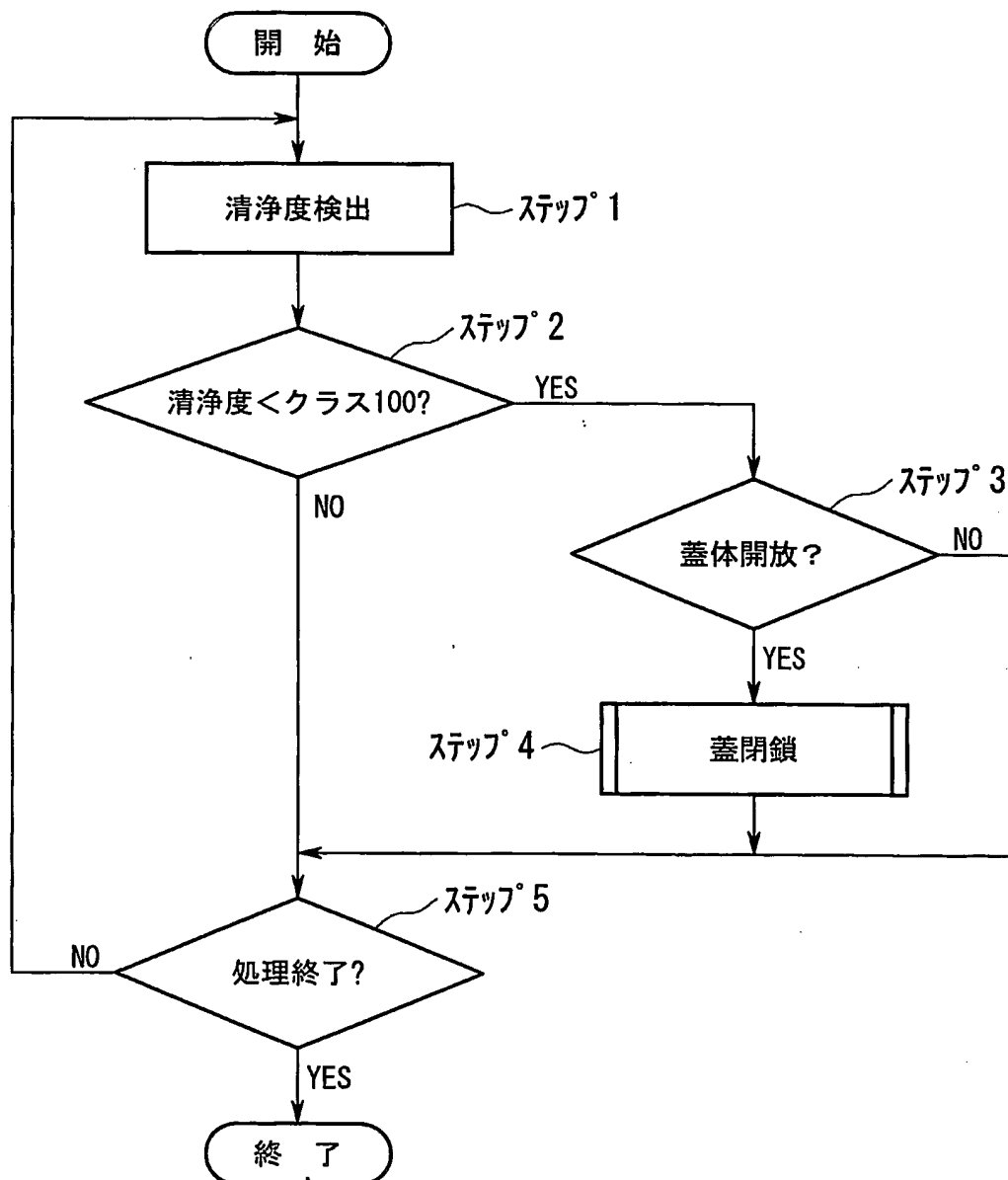


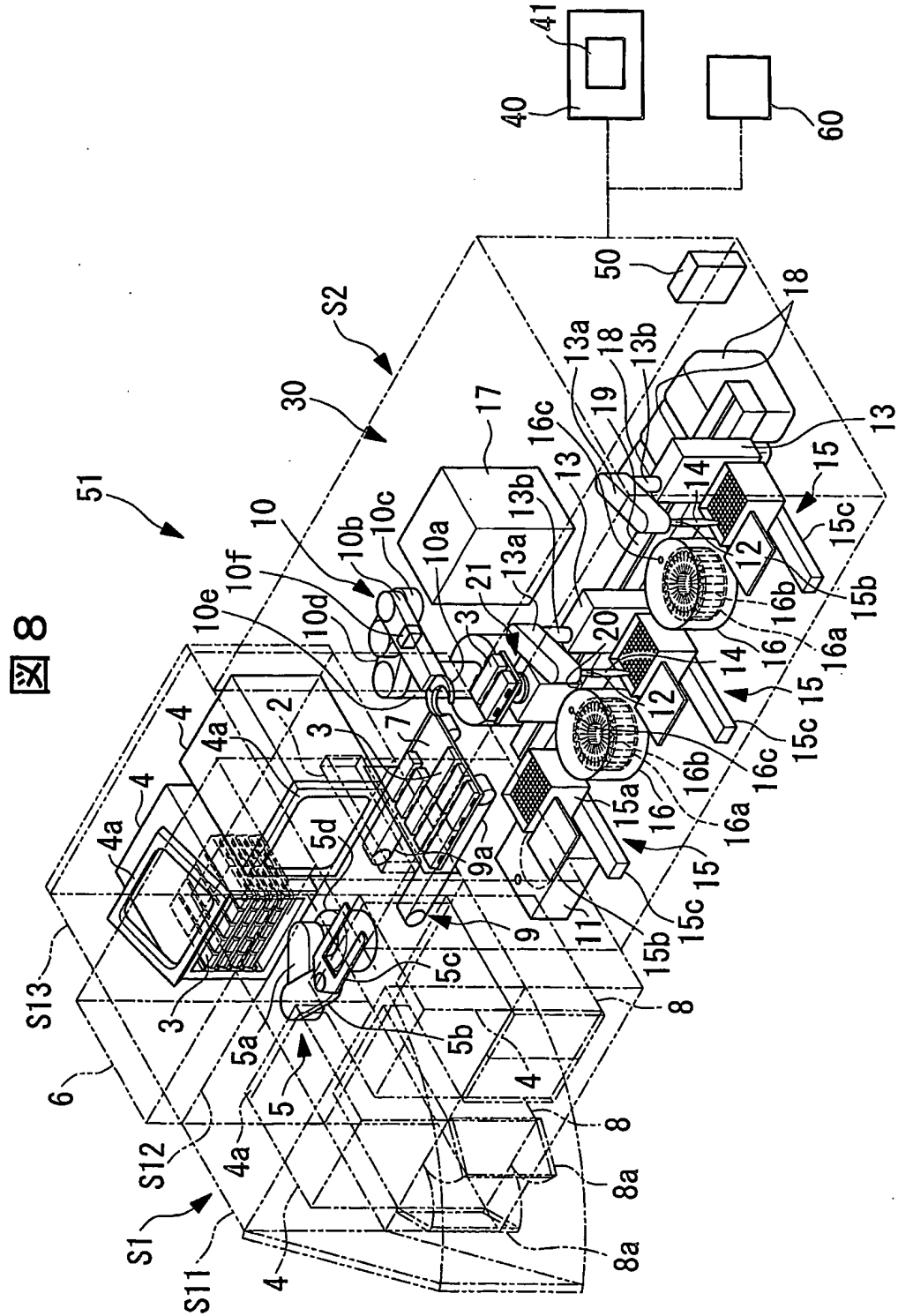
図 6



6/9

図 7





8/9

図 9

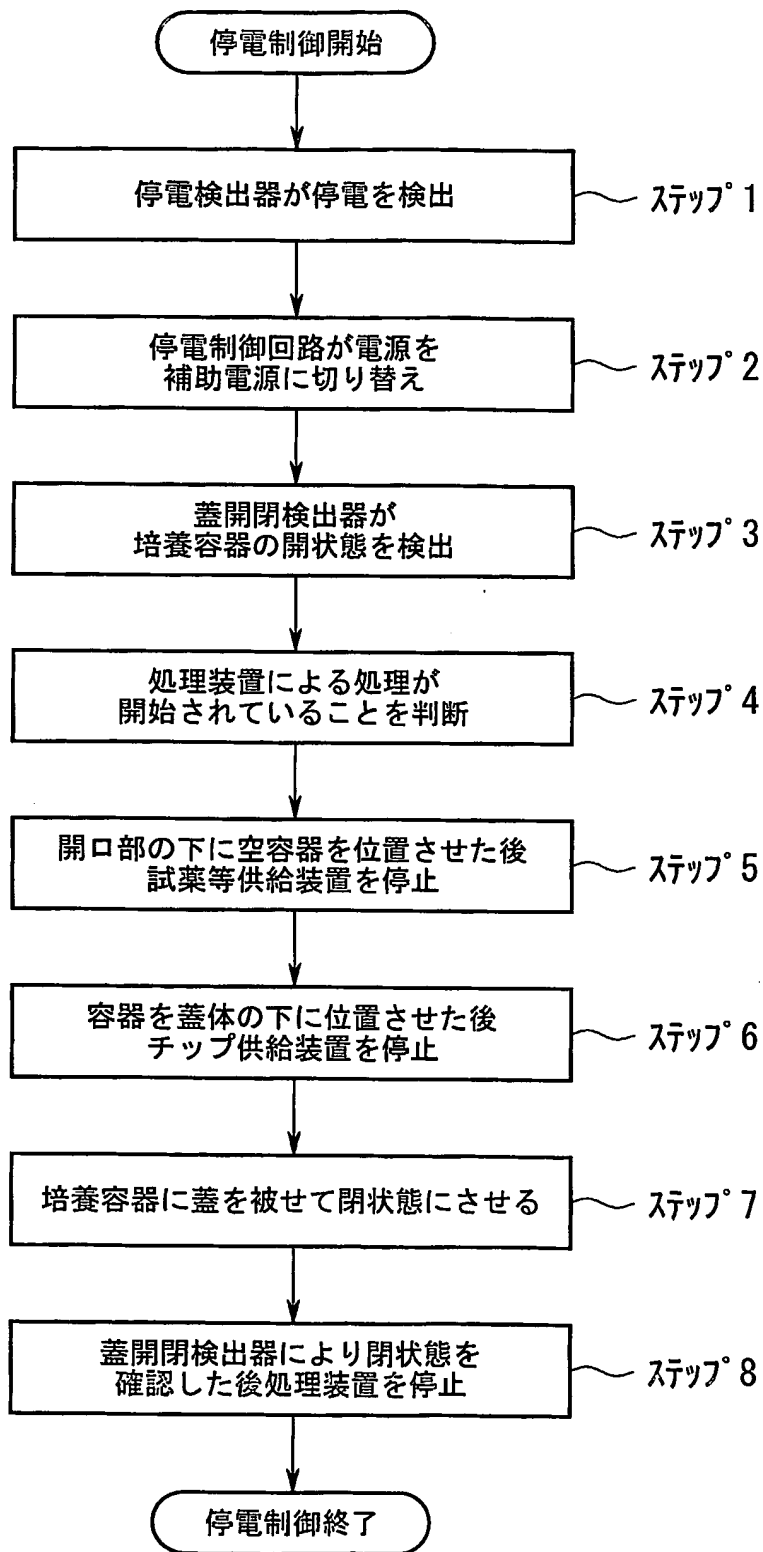
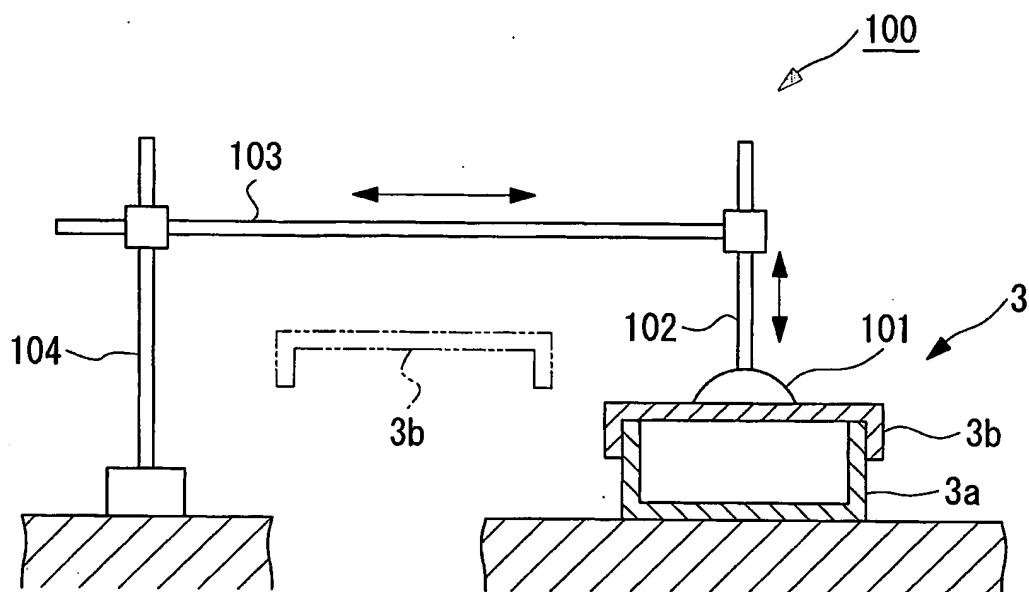


図 10



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005057

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C12M3/00, H02J9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C12M3/00, H02J9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
$\frac{X}{Y}$	JP 52-12982 A (Olympus Optical Co., Ltd.), 31 January, 1977 (31.01.77), Full text & US 4090920 A & DE 2633085 A	$\frac{1,12}{1-8,12,13}$
Y	JP 09-168333 A (Iseki & Co., Ltd.), 30 June, 1997 (30.06.97), Full text (Family: none)	1-8,12,13
Y	JP 2001-238663 A (Takagi Industrial Co., Ltd.), 04 September, 2001 (04.09.01), Full text & WO 1064848 A1 & EP 1266960 A1	4,8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 June, 2004 (11.06.04)Date of mailing of the international search report  
29 June, 2004 (29.06.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005057

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-112762 A (Sanyo Electric Co., Ltd.), 16 April, 2002 (16.04.02), Full text (Family: none)	4
Y	JP 60-16587 A (Olympus Optical Co., Ltd.), 28 January, 1985 (28.01.85), Full text (Family: none)	13
A	JP 2002-262856 A (Kabushiki Kaisha Japan Tissue Engineering), 17 September, 2002 (17.09.02), Full text (Family: none)	1-13



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup>. C12M 3/00, H02J 9/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup>. C12M 3/00, H02J 9/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 52-12982 A (オリンパス光学工業株式会社), 1977. 01. 31, 全文 & US 4090920 A, DE 2633085 A	1, 12
Y		1-8, 12, 13
Y	JP 09-168333 A (井関農機株式会社), 1997. 06. 30, 全文 (ファミリーなし)	1-8, 12, 13
Y	JP 2001-238663 A (高木産業株式会社), 2001. 09. 04, 全文 & WO 1064848 A1, EP 1266960 A1	4, 8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 06. 2004

国際調査報告の発送日

29. 6. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田中 晴絵

4 B

3 3 3 4

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-112762 A (三洋電機株式会社), 2002. 04. 16, 全文 (ファミリーなし)	4
Y	JP 60-16587 A (オリンパス光学工業株式会社), 1985. 01. 28, 全文 (ファミリーなし)	13
A	JP 2002-262856 A (株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング), 2002. 09. 17, 全文, (ファミリーなし)	1-13